Aus der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

STEROID-MYOPATHIE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Gerbert Zocholl

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535716_0067

Aus der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

STEROID-MYOPATHIE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gerbert Zocholl
Februar 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. W. Mortier

Korreferent
gez.: Prof. Dr. K.V. Toyka

Meiner Familie gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1. 1	Einleitung	1
1. 2	Ziel der Arbeit	3
2.	Material und Methode	4
3.	Ergebnisse	6
3. 1	Verteilungsmuster der betroffenen Muskulatur	6
3. 2	Atrophie der befallenen Muskulatur	7
3. 3	Schmerz bei Steroid-Myopathie	7
3. 4	Entwicklungszeit der Steroid-Myopathie	8
3. 5	Verantwortliche Präparate	8
3. 6	Alters- und Geschlechtsverteilung	9
3. 7	Spektrum der Grundkrankheiten	9
3. 8	Weitere Zeichen des Hypercortizismus	1o
3. 9	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	1o
3.1o	Ergebnisse der Muskelbiopsien	12
3.11	Elektromyographische Befunde	13
3.12	Therapie der Steroid-Myopathie	14
4.	Diskussion	15
4. 1	Klinisches Bild	15
4. 2	Die Rolle des Präparates bei der Steroid-Myopathie	18
4. 3	Dosis und Latenzzeit	19
4. 4	Dosis und Wirkung	21
4. 5	Differentialdiagnostische Probleme	21
4. 5.1	Laboruntersuchungen	21
4. 5.2	Muskelbiopsie	22
4. 6	Elektromyographie	24
4. 7	Ätiologie	24
5.	Zusammenfassung	32
6.	Literaturverzeichnis	

1.1 Einleitung

Schon bei der Erstbeschreibung des Hypercortizismus durch Cushing (1932) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Muskelschwäche und dem erhöhten Nebennierenrindenhormonspiegel. Bei 2 seiner 12 Patienten fand er eine leichte, bei 3 weiteren eine schwerwiegende Muskelschwäche. Davon war einer so schwach, daß "er nicht in der Lage war, einen Bleistift zu halten". Marburg (1933) und Müller und Kugelberg (1959) beschrieben weitere Fälle von Cushing-Syndrom mit Muskelschwäche.
Mit der Einführung des Cortisons in die Therapie fand sich unter den Nebenwirkungen unter anderem eine Schwäche, die hauptsächlich die proximalen Muskeln der unteren Extremitäten erfaßte (Zierler et al., 1949; Sprague et al., 1950; Boland und Headley, 1950). Die therapeutische Anwendung der durch Fluorierung gewonnenen Cortisonderivate erhöhte die Zahl der beobachteten Steroid-Myopathien. Das veranlaßte Williams, R.S. (1959) dazu, von einer Triamcinolon-Myopathie zu sprechen. Dubois (1958) kontrollierte bei 275 Patienten, die er mit Triamcinolon behandelt hatte, genau die Nebenwirkungen und fand in 6 Fällen eine Muskelschwäche. Derselbe Autor (1963) fand unter 51 mit Paramethason behandelten Patienten einen Fall mit Muskelschwäche. Weitere Untersuchungen zu den Nebenwirkungen der neuen Corticosteroide wurden noch von anderen

UNIV. LEIPZIG

Autoren angestellt, wobei in einigen Fällen auch das Auftreten der Steroid-Myopathie beobachtet werden konnte (Duvenci et al., 1959; Freyberg et al., 1958; Kendall und Hart, 1959; Neustadt, 1959).

Das klinische Bild der Steroid-Myopathie wurde von Braun et al., (1965 b) in einer Übersichtsarbeit über 65 Patienten herausgearbeitet: Während der Therapie mit Steroiden kommt es meist zunächst zu einer schleichenden, proximal betonten, schmerzlosen Muskelschwäche der unteren Extremitäten, die in geringerem Maße auch distal auftreten kann. Die oberen Extremitäten werden später und im allgemeinen schwächer befallen; auch hier ist die Muskelschwäche proximal stärker ausgeprägt. Eine sichtbare und tastbare Muskelatrophie ist die Ursache der Schwäche.

Die Myopathie fällt dem Patienten zuerst durch Schwierigkeiten beim Treppensteigen auf und durch Mühe, sich aus dem Sitzen oder Hocken ohne Mithilfe der Hände zu erheben. Der Gang wird in der Folge unsicher und es kommt zu Stürzen ohne äußeren Anlaß. Schließlich kann es zur Stehunfähigkeit und Bettlägerigkeit kommen. Der Befall der oberen Extremitäten im Bereich des Schultergürtels zeigt sich in einer Behinderung bei der täglichen Körperpflege (Rasieren, Frisieren u.a.) sowie beim Tragen und Heben bereits kleinerer Lasten.

Dieses Bild der Steroid-Myopathie wurde durch weitere Autoren bestätigt (Afifi et al., 1968; Askari et al., 1976). Anders als Braun et al. (1965 b) glaubten Askari et al. (1976), daß eine unter Corticosteroidtherapie auftretende Myalgie an eine

Steroid-Myopathie denken lassen müsse.
Die Pathogenese der Steroid-Myopathie blieb bei diesen Fallbeobachtungen unklar; deshalb folgten zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen an der Maus (Faludi et al., 1966; Ozawa und Miura, 1978), an der Ratte (Bullock et al., 1968, 1972; Prabhu und Oester, 1971; Stern et al., 1972, 1973; Shoji und Pennington, 1977), am Meerschweinchen (Janssen, 1963), am Kaninchen (Afifi und Bergmann, 1969; Afifi et al., 1977; D'Agostino und Chiga, 1966 b; Shoji, 1975, 1976; Shoji et al., 1976) und am Hund (Faludi et al., 1964; Braund et al., 198o).
Hierbei zeigten besonders die Elektronenmikroskopie, histochemische und biochemische Untersuchungen sowie Versuche zur Aufklärung der Wechselwirkung von Steroidrezeptoren und Proteinstoffwechsel Einblicke in die möglichen pathogenetischen Zusammenhänge.

1.2 Ziel dieser Arbeit

ist es, einen Oberblick über die in der Literatur veröffentlichten Beobachtungen von Steroid-Myopathien zu geben und differentialdiagnostische Schwierigkeiten aufzuzeigen. Außerdem sollen die Untersuchungsergebnisse von Patienten den Ergebnissen experimenteller Arbeiten gegenübergestellt werden, um die wichtig-

sten Aspekte der Pathogenese herauszuarbeiten.

2. Material und Methode

Dieser Arbeit liegen 158 in der Literatur beschriebene Fälle aus dem Zeitraum von 1958 bis 1981 zugrunde, die sehr unterschiedlich dokumentiert worden sind. In Tabelle 1 sind die Autoren der Fallbeobachtungen mit Angabe der Fallzahl und des Erscheinungsjahres aufgeführt. Einige Autoren deuteten bereits das Auftreten einer proximalen Muskelschwäche und Atrophie im Bereich der unteren Extremitäten im Verlauf einer Steroidtherapie und das Verschwinden der Symptomatik nach Absetzen des Steroids oder Umsetzen auf ein anderes Cortisonderivat als Steroid-Myopathie (Kelley, 1972; Dameshek und Rubio, 1958). Bei Freyberg et al. (1958), Neustadt (1959), Robinson und Robinson (1959), Duvenci et al. (1959) und Walton (1959) werden lediglich Fälle aus einem Gesamtkollektiv behandelter Patienten angeführt, bei denen eine Muskelschwäche aufgetreten ist. Es finden sich hierbei keine Verlaufsbeobachtungen und keine enzymologischen, elektrodiagnostischen oder histologischen Untersuchungen. Gleichwohl sind diese Fälle zum Teil schon in den Übersichten von Afifi et al. (1968; 69 Fälle), Askari et al. (1976; 76 Fälle) und Braun et al. (1965 a, b; 65 Fälle) berücksichtigt. Der Beschreibung und der Verlaufskontrolle der

übrigen Fälle diente vor allem der klinische Befund, Enzymbestimmungen sowie Elektrolyt- und Creatinstoffwechseluntersuchungen. Außerdem wurden die Elektromyographie (EMG), die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und die histologische Aufarbeitung von Muskelbiopsien befallener Muskelgruppen angewandt.

Nur sehr wenige Autoren haben alle diese Möglichkeiten zur Dokumentation genutzt. Einige haben versucht, anhand eines oder mehrerer Parameter den Krankheitsverlauf zu analysieren. Moser et al. (1974) und Askari et al. (1976) bestimmten dazu die Creatinausscheidung im 24 h Urin. Moser et al. (1974) führten zusätzlich EMG-Untersuchungen durch. Williams, R.S. (1959) untersuchte die Natrium- und Kaliumwerte im Serum und Urin sowie die Calcium- und Stickstoffbilanz.

In diese Arbeit wurden alle Mitteilungen über Muskelschwäche bei Corticosteroid-Medikation und Steroid-Myopathie aufgenommen, die dem Autor bis Mai 1981 aus der internationalen Literatur bekannt wurden. Die Daten wenig dokumentierter Fallbeschreibungen wurden unter Berücksichtigung ihres eingeschränkten Aussagewertes aufgenommen. Die Ergebnisse sind deshalb mit den Übersichten von Braun et al. (1965 b), Afifi et al. (1968) und Askari et al. (1976) gut zu vergleichen, die ebenso verfuhren.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilungsmuster der betroffenen Muskulatur

Bei den aus der Literatur zusammengestellten 158 Fällen wurde in 92 Fällen eine Muskelschwäche der unteren Extremitäten angegeben, die in 61 Fällen von einer später aufgetretenen und im allgemeinen geringeren Muskelschwäche der oberen Extremitäten begleitet war. Im Bereich des Beckengürtels waren insbesondere der M. glutaeus, M. quadriceps femoris, M. Iliopsoas sowie die ischiocrurale Muskulatur befallen. In den Fällen, bei denen auch der Schultergürtel eine Muskelschwäche zeigte, betraf sie vor allem den M. deltoideus, die Außenrotatoren und den M. biceps. Klinisch fast nie betroffen war die Vorderarm-, Hand-, Hals-, Gesichts- und Rumpfmuskulatur. Der Herzmuskel und die viscerale Muskulatur waren offenbar nicht am Krankheitsprozeß beteiligt (Braun et al., 1965 b; Afifi et al., 1968; Askari et al., 1976). Einige Autoren beschrieben bei einem Teil ihrer Beobachtungen auch eine Schwäche der Rumpfmuskulatur (Dubois, 1958; Williams. 1959; Mollaret et al., 196o; Byers et al., 1962; Coomes, 1965; Moser et al., 1974; Riddoch und Morgan-Hughes, 1975). Byers et al. berichteten über 2 Patienten mit mangelnder Kopfkontrolle. Auch Kelley (1972) und Riddoch und Morgan-Hughes (1975) fanden in je einem Fall eine Beteiligung der Halsmuskulatur.
Perkoff et al. (1959), Serre et al. (196o) und Haslock et al. (197o) fanden in insgesamt 4 Fällen eine distal stärkere Aus-

prägung der Muskelveränderungen als proximal.
Colinet et al. (1967) beschrieben bei einem Patienten eine nur an den oberen Extremitäten aufgetretene Schwäche und Atrophie der Muskulatur nach 6-jähriger Gabe von Prednisolon, die durch Gabe von Triamcinolon über weitere 1 1/2 Jahre wesentlich verschlimmert wurde. Schwäche und Atrophie betrafen überwiegend die rechte Körperhälfte und bildeten sich innerhalb von 3 Monaten, nach Umsetzen auf Prednisolon, deutlich zurück. Auch Perkoff et al. (1959) berichteten von einem Patienten mit asymmetrischer Atrophie der Beckengürtelmuskulatur.

3.2 Atrophie der betroffenen Muskulatur

In 76 Fällen wurde eine Atrophie der von der Schwäche betroffenen Muskulatur beschrieben. Nur Perkoff et al. (1959) und Colinet et al. (1967) betonten, daß 2 ihrer deutlich muskelschwachen Patienten keine Muskelatrophie zeigten.

3.3 Schmerzen bei Steroid-Myopathie

Insgesamt klagten 18 Patienten mit Steroid-Myopathie über das Auftreten von Schmerzen. In 16 Fällen lagen dabei die folgenden Grundkrankheiten vor: Rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, M. Bechterew, Psoriasis mit begleitender Arthritis, Polymyositis und Colitis ulcerosa. Schmerzen in Form einer Arthralgie oder Myalgie können Teil der

Symptomatik bei diesen Erkrankungen sein. Die Beschreiber dieser Fälle konnten deshalb dieses Symptom auch nur unzureichend zuordnen.

3.4 Entwicklungszeit der Steroid-Myopathie

Über die Entwicklungszeit der Muskelschwäche von diskreten Ansätzen bis zum Vollbild mit Immobilisation fanden sich sehr unterschiedliche Angaben. Es sind Beobachtungen beschrieben worden, bei denen sich die Muskelschwäche innerhalb von einigen Tagen voll entwickelte; in anderen Fällen dauerte es Monate bis zur vollen Ausbildung des Krankheitsbildes. Unter 158 Fällen zeigten 7 einen eher akuten und 24 einen schleichenden Beginn. In einigen Fällen wurde die Muskelschwäche erst nach länger dauernder Immobilisation auffällig. Eine die Steroid-Myopathie begünstigende Wirkung der Immobilisation wurde von Strausz und Janikovszky (196o) diskutiert.

3.5 Verantwortliche Präparate

Wie der von Williams, R.S. (1959) geprägte Begriff Triamcinolon-Myopathie ausdrückt, hegte man schon frühzeitig nach Einführung dieses Präparates Befürchtungen, daß fluorierte Steroide, insbesondere Triamcinolon, eher als andere Präparate eine Myopathie induzieren könnten. Abbildung 1 vermittelt einen Überblick über die ursächlich beteiligten Cortisonderivate in 154 Fällen von

Steroid-Myopathie, wobei Triamcinolon mit 64 Fällen deutlich an der Spitze liegt.

3.6 Alters- und Geschlechtsverteilung

Eine bestimmte Alterspräferenz ist für die Steroid-Myopathie nicht belegt worden, vielmehr waren Patienten aus allen Altersgruppen betroffen. Der jüngste Patient wurde mit 2 1/2 Jahren von Moser et al. (1974) und der älteste mit 84 Jahren von Askari et al. (1976) beschrieben. In Abbildung 2 ist die Alters- und Geschlechtsverteilung für 1o6 Fälle dargestellt. Die Verteilung zeigt einen Gipfel um das zehnte Lebensjahr und einen weiteren im fünfzigsten bis sechzigsten Lebensjahr. Bei der Geschlechtsverteilung fällt auf, daß das weibliche Geschlecht mit 65 Fällen etwa um 5o % häufiger betroffen ist als das männliche mit 41 Fällen.

3.7 Spektrum der Grundkrankheiten

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die mit Corticosteroiden behandelten Grunderkrankungen in 153 Fällen. Die rheumatoide Arthritis und die Kollagenosen liegen etwa bei 2/3 der in der Literatur beschriebenen Fälle von Steroid-Myopathie als Grundkrankheit vor.

3.8 Weitere Zeichen des Hypercortizismus

Ein Aspekt, der in vielen Arbeiten erwähnt worden ist, aber meist zu wenig beachtet wurde, ist das häufige gleichzeitige Auftreten weiterer Zeichen des Hypercortizismus bei Steroid-Myopathie.

So wurden beobachtet: Plethora des Gesichtes, Mondgesicht, Akne, Hirsutismus, Büffelnacken, Stammfettsucht, Striae, diabetische Stoffwechsellage, Hypertonus und Osteoporose. Unter 158 Patienten zeigten 63 diese typischen äußeren Anzeichen des iatrogenen Hypercortizismus, bevor und während sich eine Muskelschwäche bei ihnen bemerkbar machte. Nur in 2 Fällen (Williams, R.S., 1959; Braun et al., 1965 b) wurde darauf hingewiesen, daß neben der Myopathie keine Zeichen des Hypercortizismus feststellbar waren. In 93 von 158 Fällen sind hierzu keine Angaben zu finden.

3.9 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

In den meisten Fallbeschreibungen über Steroid-Myopathie finden sich Ergebnisse von Laboruntersuchungen, die während des Bestehens der Muskelschwäche gemacht wurden. Die häufigsten untersuchten Parameter sind die Elektrolyte im Serum, vor allem das Kalium, die Enzyme CPK, Aldolase, GOT und GPT. Außerdem wurden Untersuchungen zum Creatinstoffwechsel durchgeführt.

In vielen Fällen beschränken sich die Angaben auf die Kaliumwerte im Serum. Insgesamt wurde der Kaliumspiegel in 45 Fällen

untersucht. Nur zweimal fanden sich dabei pathologisch erniedrigte Werte; 43 mal ergaben sich normale Werte.

Enzymbestimmungen der CPK, Aldolase, GOT und GPT sind in insgesamt 34 Fällen durchgeführt worden. Bei 4 von 18 Bestimmungen war die CPK erhöht. Die Aldolase war 19 mal bei 2o Untersuchungen im Normbereich.

Um Veränderungen im Muskelstoffwechsel zu erfassen, wurden Bestimmungen der 24 h Creatin-Ausscheidung durchgeführt. Hier verdienen insbesondere die Arbeiten von Askari et al. (1968), Moser et al. (1974) und Perkoff et al. (1959) Aufmerksamkeit. Die beiden ersten Autoren führten Verlaufskontrollen bei ihren Patienten durch. Askari et al. (1968) reduzierten bei 8 Patienten mit manifester Steroid-Myopathie schrittweise die Prednisolondosis und untersuchten die Creatinurie während des Bestehens der Myopathie und nach deren Heilung. Sie fanden in allen 8 Fällen eine deutlich erhöhte Ceratinausscheidung während des Bestehens der Myopathie, die nach der Erholung zur Norm zurückkehrte (2 Fälle), grenzwertig erhöht war (3 Fälle) oder zumindest deutlich abnahm (3 Fälle).

Moser et al. (1974) sahen nur bei 5 ihrer insgesamt 13 Patienten eine stark erhöhte Creatinausscheidung, bei vier weiteren eine mäßige Erhöhung und bei vier Patienten keine Veränderung der Creatinausscheidung. Sie kontrollierten 6 Patienten, die während der Myopathie eine gesteigerte Ausscheidung aufwiesen, nach und

fanden bei zwei eine Verminderung und bei vier eine Normalisierung der Creatinausscheidung. Insgesamt wurde bei 25 von 36 in der Literatur beschriebenen Fällen mit den klinischen Zeichen der Myopathie eine erhöhte und in 11 Fällen eine normale Creatinausscheidung gemessen.

3.1o Ergebnisse der Muskelbiopsien

Um das morphologische Korrelat der Muskelschwäche und des Muskelschwundes zu untersuchen, wurde bei 49 Patienten eine Muskelbiopsie der betroffenen Muskulatur durchgeführt. Die Auswertung erfolgte in allen Fällen primär lichtmikroskopisch. Yano (1971 a) und Askari et al. (1976) untersuchten ihr Biopsiematerial zusätzlich mit histochemischen Methoden. Eine elektronenmikroskopische Auswertung der Fälle wurde von Golding et al. (1961; 4 Fälle), Afifi et al. (1968; 1 Fall), Mastaglia et al. (197o; 1 Fall), Moser et al. (1974; 1 Fall) und Engel (1966; 1 Fall) durchgeführt. Die lichtmikroskopische Bewertung umfaßte im wesentlichen die in Tabelle 2 wiedergegebenen Punkte. In 6 Fällen wurden die Biopsien als normal befundet. Moser et al. (1974; 1 Fall), Haslock et al. (197o; 4 Fälle), Golding und Begg (196o; 1 Fall). In den anderen Fällen zeigten sich diskrete bis ausgeprägte Veränderungen der Muskelarchitektur, vor allem an den Zellkernen und am Durchmesser der Muskelfasern.

Histochemische Reaktionen an Gefrierschnitten erlauben die Unterscheidung in hauptsächlich 2 Muskelfasertypen: Typ I mit einem

stärker oxydativen Stoffwechsel und Typ II mit einem überwiegend glykolytischen Stoffwechsel. Yano (1971 a) fand bei allen 7 untersuchten Patienten eine Typ II-Faseratrophie; Askari et al. (1976) bestätigten nur an einem ihrer zwei Fälle diesen Befund.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die elektronenmikroskopischen Befunde in 8 Fällen. Neben einigen unspezifischen Befunden, wie Schwellung der Mitochondrien, die bei jeder Muskelschädigung auftreten kann, wurde eine spezifische Beobachtung gemacht. In 4 Fällen konnte eine vermehrte Glykogeneinlagerung in die Zelle nachgewiesen werden. Vergleichbare Befunde finden sich nur bei einigen Glykogenspeicherkrankheiten und Lipidmyopathien. Diese Krankheitsbilder lassen sich aber aufgrund ihrer Klinik gut von der Steroid-Myopathie abgrenzen.

3.11 Elektromyographische Befunde

Bei 45 Patienten wurde eine elektromyographische Untersuchung durchgeführt. Dabei fanden sich 34 mal Veränderungen, die auf eine Myopathie hinweisen. In 3 Fällen lag sowohl eine myogene als auch neurogene (Williams, R.S., 1959) und in 4 Fällen eine rein neurogene Veränderung vor (Mac Lean und Schurr, 1959; Hagstrom et al., 1961; Powell, 1969; Askari et al., 1976). Zweimal wurde der EMG-Befund als normal angesehen (Byers et al., 1962).

3.12 Therapie der Steroid-Myopathie

Therapeutisch hat man auf 3 Wegen versucht, die Steroid-Myopathie zu bessern. Es lag nahe, das auslösende Agens zu vermeiden oder wenigstens seine Dosis zu reduzieren. So wurde in 29 Fällen das Corticosteroid abgesetzt, in 18 Fällen wurde die Dosis reduziert und in insgesamt 33 Fällen wurde die Therapie auf ein anderes Steroid umgestellt. Dies führte in praktisch allen Fällen zu einer meist langsamen Erholung der Muskelkraft.

Gautier et al. (196o) und Coomes (1965) versuchten eine Besserung der Myopathie durch die Gabe von Anabolika zu erreichen. Dabei konnte Coomes (1965), der die Veränderung der Muskelkraft in einem Blindversuch mit und ohne Anabolika untersuchte, keinen positiven Effekt feststellen. Gautier et al. (196o) glaubte, einen positiven Einfluß zu bemerken; allerdings fiel bei seinen Patienten die Gabe von Anabolika zeitlich mit dem Absetzen des Steroids zusammen. Stern et al. (1973 a) konnten bei einem nicht näher beschriebenen Patienten mit Steroid-Myopathie eine objektivierbare Besserung der Muskelkraft mit Diphenylhydantoin erzielen. Dies führten sie darauf zurück, daß Diphenylhydantoin der Depolarisation an der Muskelzellmembran und der Verschiebung der Erregbarkeit in Richtung auf die Hyperpolarisation entgegenwirkt, die sie im Tierexperiment hatten nachweisen können (Gruener und Stern, 1972).

4. Diskussion

4.1 Klinisches Bild der Steroid-Myopathie

Im wesentlichen kann diese Arbeit zunächst die Ergebnisse von Braun et al. (1965 b), Afifi et al. (1968) und Askari et al. (1976) anhand eines größeren Fallkollektivs bestätigen.
Das klinische Bild der Steroid-Myopathie zeigt eine überwiegend schleichend, gelegentlich akut beginnende Muskelschwäche der proximalen unteren Extremitätenmuskeln. Später kann eine Muskelschwäche der oberen proximalen Extremitäten hinzutreten, die aber geringer ausgeprägt ist als an den unteren Extremitäten.
Die Myalgie, die Askari et al. (1976) als Teil des klinischen Bildes der Steroid-Myopathie betrachteten, ist wahrscheinlich nicht Ausdruck dieses Krankheitsbildes. In den wenigen Fällen, in denen sie beobachtet wurde, lag zumeist eine Grundkrankheit vor, die ebensogut dieses Symptom hätte verursachen können.
Eine Altersbevorzugung läßt sich für die Steroid-Myopathie nicht finden. Es ergibt sich allerdings, wie man in Abbildung 2 sieht, eine zweigipfelige Altersverteilung mit einem Maximum um das zehnte und einem weiteren im fünfzigsten bis sechzigsten Lebensjahr. Diese Zweigipfeligkeit läßt sich jedoch durch die typische Prävalenz der behandelten Grundkrankheiten mit einem rheumatischen Fieber im Kindesalter und der rheumatoiden Arthritis und den Kollagenosen im fortgeschrittenen Alter deuten. Es gibt aber

gute Argumente dafür, daß ältere und körperlich weniger aktive Patienten häufiger betroffen werden, wie das auch in Abbildung 2 deutlich wird. So wurde z.B. eine pathogenetische Bedeutung der Immobilisation und Inaktivität von Strausz und Janikovszky (196o) diskutiert. McGrath und Goldspink (1978) konnten an Ratten nachweisen, daß Cortison und Immobilisation zu einem absoluten Eiweißverlust führten, während alleinige Immobilisation bei relativ konstantem Muskeleiweißgehalt eine allgemeine Verschmälerung der Muskelfasern zur Folge hatte.
Bei den hier ausgewerteten Beobachtungen wird das weibliche Geschlecht deutlich häufiger betroffen als das männliche. Kaiser und Hochheuser (1972) erklären das mit der größeren Rheumamorbidität der Frauen. Dies könnte für die höheren Altersstufen richtig sein, erklärt aber nicht die auch im jugendlichen Alter feststellbare Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die man in Abbildung 2 ablesen kann.

Die Atrophie der betroffenen Muskulatur ist sicherlich ein wesentlicher Bestandteil des klinischen Bildes. Tierexperimentell konnten Faludi et al. (1966) bei Gabe von Triamcinolon eine signifikante Verminderung der Muskelmasse zeigen, die bei Gabe von Cortison in adäquaten Mengen nicht so ausgeprägt war. Ähnliche Untersuchungen von Bullock et al. (1972) führten zu vergleichbaren Ergebnissen; allerdings hatten sie die Steroide nicht in äquivalenter Dosis verabreicht, sondern in der konstanten Dosierung von

5 mg/kg Körpergewicht des Versuchstieres.

Insgesamt sind Muskelkraft und Muskelmasse bei geringer Verminderung klinisch schwer zu erfassende Größen. Es ist nicht auszuschließen, daß bei den 82 in der Literatur beschriebenen Fällen ohne Angabe einer Atrophie, eine diskrete Muskelatrophie vorlag. die nicht erkannt wurde und deshalb unerwähnt blieb.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die auffallende Betonung der proximalen Extremitätenmuskulatur bietet das unterschiedliche Verhältnis von Typ I- und Typ II-Muskelfasern in den einzelnen Extremitätenmuskeln. So ist von Vignos und Greene (1973) bei Kaninchen gefunden worden, daß der vorwiegend aus Typ I-Fasern bestehende M. soleus eine Gewichtszunahme und nur geringe histologische Veränderungen zeigt, während der M. glutaeus medius, der fast ausschließlich aus Typ II-Fasern besteht, einen deutlichen Gewichtsverlust erlitt und ausgeprägte histologische Veränderungen zeigte. Aus den Untersuchungen zum Verteilungsmuster von Typ I- und Typ II-Muskelfasern beim Menschen von Johnson et al. (1973) geht ein etwa gleich häufiges Vorkommen von Typ I- und Typ II-Fasern im M. glutaeus maximus und ein deutliches Überwiegen der Typ I-Fasern im M. soleus hervor. Allerdings streuen die ermittelten Werte so erheblich, daß man weitere Untersuchungen abwarten muß.

Im Spektrum der Grundkrankheiten, unter denen die Patienten litten, die im Verlauf der Therapie eine Steroid-Myopathie entwikkelt haben, machen die rheumatoide Arthritis und die Kollagenosen mit rund 2/3 der beschriebenen Fälle den größten Anteil aus.

Bei beiden Krankheitsgruppen werden Corticosteroide über lange Zeit und hoch dosiert angewandt. Dementsprechend machen andere Krankheitsbilder, bei denen nur eine kurze Corticosteroidanwendung notwendig ist, wie z.B. oft bei den Atemwegserkrankungen, nur einen vergleichsweise kleinen Teil aus. Das häufige Zusammentreffen von Steroid-Myopathie und rheumatoider Arthritis scheint auch deshalb interessant, weil man darin ein Argument für die begünstigende Wirkung der Immobilisation bei der Entstehung einer Steroid-Myopathie sehen kann.

4.2 Die Rolle des Präparates bei der Entstehung der Steroid-Myopathie

Die klinisch bedeutsame Frage, welches Präparat häufiger als andere eine Myopathie als Nebenwirkung hervorruft, kann aufgrund der in der Literatur beschriebenen Fälle nicht sicher beantwortet werden. Es bestätigt sich aber erneut die Beobachtung von Afifi et al. (1968), Braun et al. (1965 a, b) und Askari et al. (1976), daß Triamcinolon weit häufiger als jedes andere Präparat ursächlich für eine Steroid-Myopathie verantwortlich gemacht werden kann. Es gibt allerdings beim Menschen keine vergleichenden Untersuchungen dazu. Insgesamt kann man auch nicht abschätzen, wie häufig ein einzelnes Präparat eingesetzt wurde. Man darf außerdem nicht übersehen, daß ein Teil der ausgewerteten Fallbeschreibungen aus einer Phase der Einführung neuer Präpa-

rate stammt, in der aufgrund ungenauer Dosierungsvorstellungen noch häufiger, heute vermeidbare, Nebenwirkungen auftraten. Auffallend ist aber das gehäufte Auftreten von Muskelschwäche in einem mit Triamcinolon behandelten Patientenkollektiv. Felduntersuchungen auf Nebenwirkungen bei anderen Steroiden zeigen dagegen kaum das Auftreten von Muskelschwäche.
Die Ergebnisse von Tierexperimenten an Ratten (Bullock et al., 1968, 1972) und an Hunden (Faludi et al., 1964) bewiesen ganz eindeutig eine größere Gefährdung durch Triamcinolon.
Wichtig ist auch die Beobachtung von Beckmann et al. (197o), Dyment (197o), Steffey (1973) und Kaiser (1972), die bei Kindern nach intramuskulärer Injektion von Triamcinolon zum Teil schwere lokalisierte Muskelatrophien beobachten konnten. Histologisch und elektromyographisch zeigten sich dabei ähnliche Veränderungen wie bei der Steroid-Myopathie nach systemischer Anwendung dieses Steroids. Solche Beobachtungen wurden bisher nur bei Triamcinolon gemacht.

4.3 Dosis und Latenzzeit

Eine Beziehung zwischen der Dosis des Steroids und der Latenzzeit bis zum Auftreten der Myopathie ist nicht ohne weiteres zu erkennen. Perkoff et al. (1959) und Golding und Begg (196o) vermuteten, daß die Gefahr einer schweren Steroid-Myopathie bei langfristiger Gabe von hohen Steroiddosen am größten sei. Askari et al. (1976) glaubten dagegen an einen Schwellenwert-

effekt. 5 ihrer Patienten hatten Prednison in Dosen von 15-6o mg/d über 6o-24o Tage ohne Anzeichen einer Myopathie vertragen. Nach Erhöhung der Erhaltungsdosis zeigten 4 von 5 Patienten innerhalb von 3o Tagen Anzeichen einer Muskelschwäche. Nur bei einem von Mason (1972) beschriebenen Patienten fand sich ein Verlauf, der diese Hypothese stützen könnte. Nach Ansicht von Kaiser und Hochheuser (1972) spielen außer dem Präparat auch die Dosishöhe und die Behandlungsdauer eine Rolle. Sie nannten z.B. für Cortison (3 Fälle) eine mittlere Latenzzeit von 29 Wochen bis zum Auftreten der Myopathie, für Prednison (14 Fälle) eine mittlere Latenzzeit von 11 Wochen und bei Triamcinolon (32 Fälle) eine von 9 Wochen. Ähnliche Angaben fanden sich auch bei Braun et al. (1965 a, b). Bedenkt man hierbei die zum Teil geringe Fallzahl, die diesen Ergebnissen zugrunde liegt, die schwankenden Dosierungen beim einzelnen Patienten sowie die großen Streuungen innerhalb der Latenzzeit, so wird klar, wie wenig aussagekräftig diese Zahlen sind, obwohl der Grundgedanke vielleicht richtig ist. Berücksichtigt man beispielsweise zwei mit Prednison behandelte Patienten von Perkoff et al. (1959) und Powell (1969), bei denen bei gleicher Dosierung die Muskelschwäche nach 21 bzw. nach 21o Tagen auftrat, so erscheint eine interindividuelle feste Beziehung zwischen der Dosis und der Latenzzeit bis zum Auftreten der Steroid-Myopathie eher unwahrscheinlich.

4.4 Dosis und Wirkung

Zwischen der Dosis und dem Ausmaß der morphologischen und funktionellen Veränderungen scheint dagegen eine Beziehung zu bestehen. Faludi et al. (1964) konnten tierexperimentell stärkere morphologische Veränderungen bei höherer Dosierung des Steroids zeigen.

4.5 Differentialdiagnostische Probleme

Die Übersicht über die mit Steroiden behandelten Grundkrankheiten (Abbildung 3) macht eine besondere Schwierigkeit bei der Differentialdiagnose der Steroid-Myopathie deutlich. Dubowitz (1976) wies darauf hin, daß es sich bei scheinbar nicht beeinflußbaren Fällen von Dermatomyositis um eine durch die Langzeitbehandlung mit hohen Steroiddosen entstandene Steroid-Myopathie handeln könnte. Auch bei der rheumatoiden Arthritis, die im allgemeinen auch mit Steroiden behandelt wird, ist die Muskelschwäche eines der möglichen Symptome (Golding et al., 1961).

4.5.1 Laboruntersuchungen

Die Bedeutung der Laboruntersuchungen für die Diagnose der Steroid-Myopathie ist gering. Gemessen an den zum Teil ausgeprägten klinischen Erscheinungen und an den morphologischen, histologischen und funktionellen Veränderungen finden sich dabei wenig pathologische Werte.

Das extrazelluläre Kalium spielt in der Pathogenese der Steroid-Myopathie sicherlich keine primäre Rolle. Die Bestimmung des Kaliumspiegels hat deshalb zur Sicherung der Diagnose einer Steroid-Myopathie keine praktische Bedeutung. Die Enzyme GOT, GPT und Aldolase sind ebenfalls keine brauchbaren Parameter, da sie fast überwiegend im Normbereich lagen, auch wenn das klinische Bild der Steroid-Myopathie voll ausgeprägt war.
Auch von der Bestimmung der Creatinausscheidung im 24 h Urin ist nur eine begrenzte Aussage zu erwarten, da sie nur bei etwa 2/3 aller Fälle gering bis deutlich pathologisch erhöht war. Wenn die Ausgangswerte während des Bestehens der Muskelschwäche allerdings pathologisch waren und sich dann zu normalisieren begannen, entsprach das der Besserung im klinischen Bild.
Eine Hypercreatinurie ist zudem kein spezifischer Befund, sondern kann sowohl bei primären Myopathien als auch bei der neurogenen oder spinalen Muskelatrophie als Zeichen einer verminderten Muskelmasse in Erscheinung treten. Ihr kommt also auch keine differentialdiagnostische Bedeutung zu.

4.5.2 Muskelbiopsie

Die histologische bzw. histochemische Aufarbeitung der Muskelbiopsien ist sicherlich eine der wertvollsten Methoden bei der Diagnose der Steroid-Myopathie. Aber auch bei Anwendung dieser Mittel fanden sich nur unspezifische morphologische Veränderungen, die allerdings eine Abgrenzung von einem primär neuro-

genen Geschehen erlauben. Die Beurteilung der in der Literatur beschriebenen Biopsien ergab in 43 von 48 Fällen pathologische Veränderungen der Muskelarchitektur. Die elektronenmikroskopische Untersuchung kann im Einzelfall noch zusätzliche diagnostische Hinweise liefern. So fanden Moser et al. (1974) in einer lichtmikroskopisch als unauffällig bewerteten Biopsie elektronenmikroskopisch unspezifische, aber deutlich ausgeprägte Veränderungen, unter denen vor allem die interfibrilläre Glykogenanhäufung hervorzuheben ist.

Für Braun et al. (1965 b) war der Befund der Steroid-Myopathie histologisch zum Teil nur unscharf von den Veränderungen abzugrenzen, die auf den behandelten systemischen Lupus erythematodes zurückzuführen waren.

Die histochemischen Färbungen mit der Unterscheidung von Typ I- und Typ II-Fasern ermöglichen die Diagnose einer Typ II-Faser-Atrophie. Bei diesem Befund, der von Yano (1971) und Askari et al. (1976) erhoben werden konnte, darf man noch nicht auf eine Steroid-Myopathie schließen, da diese nicht pathognomonisch für eine Steroid-Myopathie ist. Eine Typ II-Faser-Atrophie ist auch bei Myasthenia gravis, Kollagenosen, progressiver Muskeldystrophie und bei subakut sklerosierender Panencephalitis genauso wie bei Kachexie, Immobilisation und bei chronischen systemischen Erkrankungen beschrieben worden (Obers. Mortier, 1971; Stern et al., 1972). Sie ist außerdem auch bei Cushing-Syndrom bekannt (Pleasure et al., 197o).

4.6 Elektromyographie

Im Gegensatz zu den Laboruntersuchungen zeichnet sich auch die Elektromyographie durch eine höhere Aussagekraft aus. Allerdings ist auch hier eine Oberlagerung der Ergebnisse durch die Grundkrankheit möglich, da leichte EMG-Veränderungen im Sinne einer Myopathie auch bei Kollagenosen und bei der rheumatoiden Arthritis gefunden werden können (Kaeser und Kocher, 197o). Darüber hinaus scheint das EMG aber ein sehr empfindlicher Anzeiger für eine Steroid-Myopathie zu sein. Moser et al. (1974) fanden bei 4 mit Steroiden behandelten Kindern ein pathologisches EMG, das sie als positiv im Sinne einer Steroid-Myopathie interpretierten, obwohl diese klinisch noch keine Anzeichen der Myopathie zeigten.

4.7 Ätiologie

Die Ätiologie der Steroid-Myopathie ist bis heute nicht geklärt. Zu ihrer Aufklärung wurden zahlreiche Tierversuche an der Maus, der Ratte, dem Kaninchen und am Hund durchgeführt. Ellis (1956) überprüfte an Kaninchen die Möglichkeit, ob ein bakterieller oder viraler Infekt durch die Immunsupression im Rahmen der Steroidtherapie mit den Muskelsymptomen in Zusammenhang steht. Er konnte aber weder Bakterien noch Viren im Muskelhomogenisat seiner Kaninchen nachweisen. Lange Zeit wurde ein Kaliumdefizit als pathogenetischer Faktor diskutiert. Unter dieser Vorstellung ist auch die zusätz-

liche prophylaktische oder kurativ gemeinte Gabe von Kalium per os bei 13 Patienten zu verstehen (Dameshek und Rubio, 1958; Perkoff et al., 1959; Harmann, 1959; Strausz und Janikovszky, 196o; Thervet, 1964). Eine ursächliche Beteiligung des Kaliums an der Pathogenese konnte Ellis (1956) ausschliessen. Er fand bei Versuchen mit Kaninchen, daß eine Gabe von Kalium die Muskelschädigung durch Steroide nicht verhindern konnte.

Auch eine pathogenetische Rolle des Fluoratoms im Triamcinolon - Fluor ist ein Protoplasmagift.- wurde zeitweilig diskutiert. Die zugeführte Menge an Fluor würde aber nicht ausreichen, um einen direkten toxischen Effekt hervorzurufen.

Die durch Steroide hervorgerufene Muskelschwäche wurde wohl aufgrund des morphologischen Befundes der Muskelatrophie und des Fehlens eines klinischen Hinweises auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems schon sehr früh als Myopathie eingeordnet. Nach Veränderungen der Vorderhornzellen, des peripheren Nerven, der Synapse oder der Muskelspindel ist anfangs nicht gesucht worden. Zwar beschrieben McLean und Schurr (1959) und Haslock et al. (197o) regelrechte, nicht pathologisch veränderte periphere Nervenanschnitte in ihrem Biopsiematerial, aber erst Awad et al. (1965), Tuncbay et al. (1965) und Afifi et al. (1977) machten die Suche nach Läsionen des peripheren und zentralen Nervensystems zum Gegenstand ihrer tierexperimentellen Untersuchungen. Afifi et al. (1977) kamen auf-

grund ihrer morphologischen Untersuchungen am N. ischiadicus und Awad et al. (1965) durch ihre Untersuchungen der terminalen Nervenaufzweigungen, der motorischen Endplatte und des Rückenmarkes zum Schluß, daß es sich bei der Steroid-Myopathie um einen primär myopathischen Prozeß handeln müsse. Von Stern und Hannappel (1973) wurden morphologische Veränderungen der "nuclear chain"-Fasern innerhalb der Muskelspindeln beschrieben. Dieser Typ der Muskelspindel setzt sich überwiegend aus Typ II-Muskelfasern zusammen, die hauptsächlich von der Atrophie betroffen werden. Ob mit diesen morphologischen Veränderungen eine funktionelle Störung des neuronalen Regelkreises verbunden ist, bleibt offen. Sicher nachgewiesen ist hingegen eine Störung der Funktion der Zellmembran der Typ II-Muskelfasern. Gruener und Stern (1972) fanden bei mit Dexamethason behandelten Mäusen eine Erniedrigung des Ruhemembranpotentials und eine Erhöhung der Erregungsschwelle. Diese Veränderungen führen zu einer verminderten Membranerregbarkeit. Es gibt aber auch Hinweise auf einen günstigen Einfluß der Steroide auf die neuromuskuläre Obertragung. Baker et al. (1977) und Leuwin et al. (1981) konnten einen praesynaptischen Angriff der Corticosteroide an der motorischen Endplatte wahrscheinlich machen. Die elektrodiagnostischen Untersuchungen an Versuchstieren von Prabhu und Oester (1971), Awad et al. (1965) und die EMG-Befunde am Menschen, die oben zusammengefaßt wurden, untermauern die Annahme einer primären Läsion

der Muskelfaser bei Steroid-Myopathie. Prabhu und Oester (1971) führten bei Ratten EMG-Untersuchungen durch, die keinen Anhalt für eine Nervenläsion ergaben. Allerdings berichtete Ansari (197o) über eine herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit bei 18 Patienten, die wegen obstruktiver Lungenerkrankungen Prednison erhalten hatten. Keiner dieser Patienten zeigte klinisch das Bild einer Steroid-Myopathie.

Lefebvre et al. (1966) und MacFarlane und Rosenthal (1977) berichteten dagegen über eine normale Nervenleitgeschwindigkeit bei Patienten mit klinisch manifester Steroid-Myopathie.

Entscheidend für die Aufklärung der Ätiologie der Steroid-Myopathie ist möglicherweise die Tatsache, daß von den Veränderungen an der Muskulatur vor allem die Typ II-Muskelfasern betroffen sind. Bei 8 von 9 Patienten, deren Muskelbiopsien histochemisch untersucht wurden, ließ sich die Typ II-Faser-Atrophie zeigen (Yano, 1971 a; Askari et al., 1976).

Auch die Untersuchungen an Versuchstieren erbrachten das Ergebnis einer Typ II-Faser-Atrophie oder überwiegend Typ II-Faser-Atrophie mit geringen Veränderungen auch der Typ I-Fasern. Nur D'Agostino und Chiga (1966 b) fanden vornehmlich Veränderungen an den Typ I-Muskelfasern, wobei sie allerdings keine histochemischen Methoden, sondern eine morphologische Methode zur Differenzierung von Typ I- und Typ II-Muskelfasern benutzten. Dabei unterschieden sie granuläre, mitochondrienreiche und agranuläre, mitochondrienarme Muskelfasern, die dem Typ I

bzw. Typ II entsprechen. Afifi und Bergmann (1968) fanden beide Muskelfasertypen betroffen, aber auch sie benutzten nur morphologische Unterscheidungskriterien.

In neueren Arbeiten von Untersuchern, die histochemische Färbungen von Typ I- und Typ II-Fasern verwandten (Sheahan und Vignos, 1969; Stern et al., 1972; Shoji, 1975, 1976), wurde immer eine Typ II-Faser-Atrophie beschrieben.

Aufgrund dieser Befunde und der elektronenmikroskopisch festgestellten intrazellulären Anhäufungen von Glykogen werden zur Zeit verschiedene Störungen im Zellstoffwechsel als pathogenetisch bedeutsam diskutiert. Es wird vor allem nach Störungen des glykolytischen Stoffwechsels, des oxydativen Stoffwechsels und nach Störungen in der Proteinsynthese gesucht. Weil eine bevorzugte Atrophie der überwiegend glykolytischen Typ II-Fasern beim Menschen und im Tierexperiment festgestellt worden ist und eine deutliche intrazelluläre Glykogenvermehrung nachgewiesen wurde, lag es nahe, eine Störung der Glykogenolyse anzunehmen. Eine Abnahme der Aktivität der a-Phosphorylase ist histochemisch (Smith, 1964) und biochemisch (Serratrice et al., 1969; Vignos und Greene, 1973) nachgewiesen worden. Shoji (1975, 1976) fand allerdings bei seinen Versuchen die Gesamt-Phosphorylase im Bereich der Norm. Derselbe Autor (1975, 1976) sah bei seinen Tierversuchen nach 7 Tagen Triamcinolonbehandlung einen erhöhten Glykogengehalt in den Muskelfasern, konnte dies aber nach 14-tägiger Behandlung nicht mehr nachweisen. Bei der Untersuchung der Glykogensynthese und der

Glykogenolyse fand er keine signifikante Abnahme des Glykogenverbrauchs, aber eine deutliche Zunahme der Syntheserate, die den Anstieg des Glykogengehaltes erklärt. Shoji (1975, 1976) glaubte darin die Auswirkung eines katabolen Effekts der Corticosteroide zu sehen, der zu einem Abbau von Struktur- und Enzymproteinen führt. Die dabei freigesetzten Aminosäuren werden über die Glukoneogenese vermehrt zu Glykogen aufgebaut. Wenn das Enzymprotein der Glykogensynthetase vom Abbau miterfaßt wird, hört die Glykogensynthese auf. Der Glykogengehalt der Muskelzelle sinkt infolgedessen auf normale oder subnormale Werte. Diesen Verlauf des intrazellulären Glykogens beobachteten auch Afifi und Bergmann (1969). Der Abfall des Glykogengehalts war mit zunehmender Ausprägung der Myopathie von einer verminderten Glykogensynthetase-Aktivität begleitet.
Tice und Engel (1967) beobachteten einen Verlust der Myofibrillen, nachdem ein Verlust der interfibrillären Mitochondrien an diesem Ort in der Zelle eingetreten war. Damit stellt sich die Frage nach einem primären Defekt des oxydativen Stoffwechsels in den Mitochondrien. Vignos und Greene (1973) untersuchten die oxydative Atmung des Skelettmuskels bei experimenteller Steroid-Myopathie. Sie fanden unter Corticosteroiden eine Abnahme der "respiratory rate" bei Muskeln, die überwiegend aus Typ II-Fasern bestehen. Die in der Literatur (Afifi und Bergmann, 1969) beschriebene Vergrößerung, die Vermehrung und Aggregation von Mitochondrien im Bereich des Sarcolemms und die Zunahme an histochemisch fest-

gestellter oxydativer Enzymaktivität (Smith, 1964) sehen sie als reaktive Anpassung auf die Einschränkung (Entkoppelung) des oxydativen Stoffwechsels. Die größere Vielfalt der oxydativen Enzymsysteme in den Mitochondrien der Typ I-Muskelfasern ist nach Vignos und Greene (1973) die Erklärung für eine bessere Anpassungsfähigkeit dieses Fasertyps.

Neben diesen Veränderungen im Glykogenstoffwechsel und an den Mitochondrien sind Störungen der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums beschrieben worden (Shoji, 1976). Dies führt zu Störungen im Kalziumhaushalt und damit bei der elektromechanischen Kopplung.

Bei 43 von 48 Beobachtungen, bei denen eine histologische oder elektronenmikroskopische Untersuchung durchgeführt wurde, ist eine Atrophie der Muskelfasern mit einer Verringerung des Querschnittes und einer Verminderung des kontraktilen Apparates gesehen worden. Zellnekrosen oder degenerative Zellveränderungen wurden nur selten beschrieben; der Abbau des kontraktiven Proteins scheint somit überwiegend auf physiologische Weise zu erfolgen, zum Beispiel durch die Proteasen.

Ob nun aber ein vermehrter Proteinabbau oder ein verminderter Proteinaufbau oder die Kombination von beiden zu der morphologisch faßbaren Verminderung des kontraktiven Proteins führt, scheint noch nicht ganz entschieden zu sein. Der Nachweis einer negativen Stickstoffbilanz bei der Gabe von Corticosteroiden ist von zahlreichen Untersuchern belegt worden und auch

der dabei zu beobachtende Anstieg der freien Aminosäuren im Muskel und Serum der Versuchstiere weist auf den vermehrten Abbau hin.

Shoji und Pennington (1976) zeigten an Ratten, bei denen mit Cortison eine Myopathie erzeugt wurde, eine deutliche Verringerung der Proteinsynthese, aber auch eine signifikante Abnahme des Proteinabbaues. Letztere erklärt sich möglicherweise durch die verminderte Muskelmasse.

Für eine verminderte Proteinsynthese sprechen auch die Ergebnisse von Bullock et al. (1972), die die Funktion von Ribosomen und Mitochondrien in Typ II-Fasern während der Frühphase der steroidinduzierten Veränderung untersuchten und bereits nach 4 bis 6 Stunden eine Abnahme des Aminosäureeinbaues in Proteine durch Ribosomen fanden. Andere Autoren fanden zumindest indirekte Hinweise auf einen vermehrten Proteinabbau. So stellten Clark und Vignos (1981) eine Zunahme des in Lyosomen enthaltenen Kathepsin D fest, das Aktin und Myosin abbauen kann.

Mayer et al. (1976 a) und Mayer und Shafrir (1977) beobachteten bei Ratten und Mäusen auch eine Zunahme der Aktivität der außerhalb der Lysosomen vorkommenden alkalischen Proteasen. Die Bedeutung dieses Befundes wird jedoch von Shoji und Pennington (1976) angezweifelt, da diese Proteasen auch in den bei Ratten in der Muskulatur häufig vorkommenden Mastzellen enthalten sind. In ihren Arbeiten (1976, 1977) weisen Mayer et al. vor allem auf eine Parallele zwischen der Steroid-Myopathie und den genetischen

oder induzierten Muskelatrophien hin, die in dem Anstieg der Aktivität der alkalischen Proteasen besteht. Weiter vermuteten sie (1976 b) eine Zunahme der Steroidrezeptoren im Zytosol, obwohl sie diese wegen der starken Streuung ihrer Meßwerte nicht sicher nachweisen konnten. Diese interessante Hypothese deutet auf einen möglicherweise bestehenden gemeinsamen Mechanismus auf der Ebene der Rezeptoren bei verschiedenen Zuständen hin, die mit einer Muskelatrophie einhergehen. Diesen Zusammenhang vermuteten Dubois und Almon (198o), als sie die Zahl der Corticosteroidrezeptoren an Muskeln untersuchten, die durch Inaktivität atrophiert waren. Bei der Steroid-Myopathie wie bei der Inaktivitätsatrophie findet man eine Typ II-Faser-Atrophie. Tatsächlich fanden diese Untersucher eine höhere Zahl der Corticosteroidrezeptoren und nehmen eine dadurch bedingte gesteigerte Empfindlichkeit dieser Muskeln für Corticosteroide an.
Vieles weist somit auf einen primären Angriffspunkt der Corticosteroide im Strukturprotein- und Enzymproteinstoffwechsel hin, was andererseits die zahlreichen weiteren Stoffwechselveränderungen direkt oder indirekt erklären könnte.

5. Zusammenfassung

Das klinische Bild der Steroid-Myopathie konnte anhand von 158 Fällen überprüft werden. Die Steroid-Myopathie scheint besonders häufig bei Gabe von fluorierten Corticosteroiden,

insbesondere Triamcinolon, aufzutreten. Sie beginnt meist schleichend, ist schmerzlos und tritt im allgemeinen zuerst an der unteren Extremität proximal auf. Die obere proximale Extremität wird später betroffen und in nicht so schwerem Maße wie die untere. Die Diagnose einer Steroid-Myopathie muß klinisch erfolgen. Für die Differentialdiagnose haben die Histologie, die Histochemie und die Elektromyographie den größten Aussagewert.

Eine wesentliche Problematik stellt das Auftreten der Steroid-Myopathie bei Krankheiten dar, bei denen eine Muskelschwäche schon zum primären Krankheitsbild gehört.

Therapeutisch ist bei Auftreten einer Steroid-Myopathie sicherlich das Umsetzen auf ein nicht fluoriertes Corticosteroid empfehlenswert, wenn eine Therapie mit Steroiden aufrechterhalten werden muß. Dies führt, soweit aus der Literatur hervorgeht, praktisch immer zu einer langsamen, aber vollständigen Wiederherstellung der Muskelkraft.

Pathogenetisch liegt der Steroid-Myopathie wahrscheinlich eine komplexe Störung des Enzym- und Proteinstoffwechsels vor allem mit einem erniedrigten Proteinaufbau und einem zumindest phasenweise bestehenden gesteigerten Proteinabbau zugrunde, der sich morphologisch in einer Muskelatrophie äußert. Diese geht offensichtlich mit einer zeitweisen Glykogenanhäufung in den bevorzugt atrophierenden Typ II-Muskelfasern einher, was wahrscheinlich an der unterschiedlichen Enzymausstat-

tung von Typ I- und Typ II-Fasern liegt. Die Wirkung der Corticosteroide wird dabei offenbar über die zytoplasmatischen Steroidrezeptoren vermittelt.

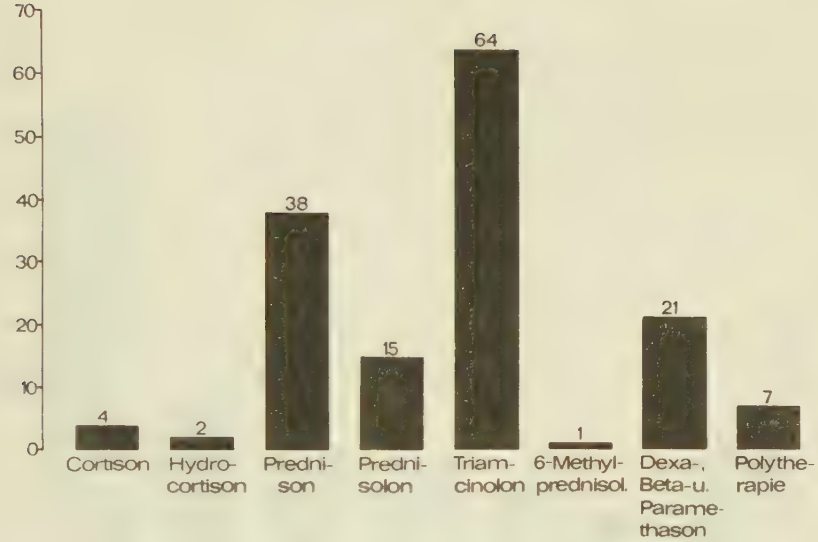

Abb. 1

Überblick über die Häufigkeit, mit der die einzelnen Corticosteroide für eine Steroid-Myopathie verantwortlich gemacht wurden. Triamcinolon ist mit 64 Fällen nahezu doppelt so häufig wie jedes andere Präparat angeschuldigt worden. Insgesamt entfallen auf die fluorierten Steroide mit 85 Fällen mehr als 5o % der in der Literatur erfaßten Beobachtungen von Steroid-Myopathie.

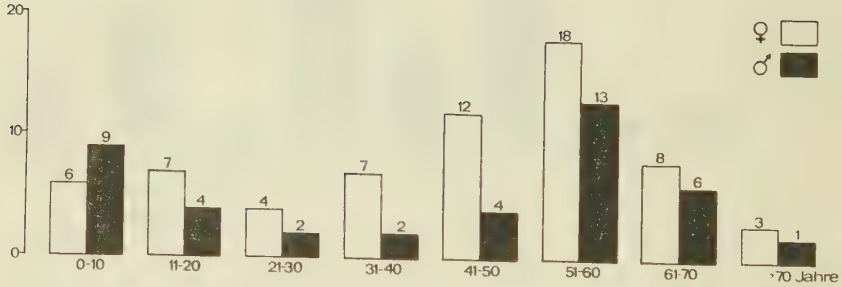

Abb. 2

Alters- und Geschlechtsverteilung bei 1o6 Beobachtungen mit Steroid-Myopathie. Die Verteilung zeigt einen Gipfel um das 1o. Lebensjahr und einen weiteren im 5o. bis 6o. Lebensjahr. Bei der Geschlechtsverteilung fällt die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts auf.

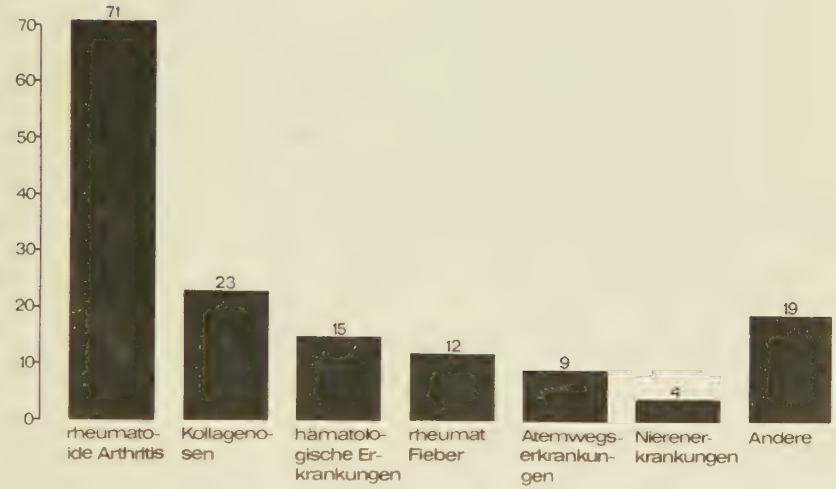

Abb. 3

Überblick über die Grundkrankheiten bei Patienten, die während einer Behandlung mit Corticosteroiden eine Myopathie entwickelten. Hierbei fällt auf, daß die rheumatoide Arthritis, das rheumatische Fieber und die Kollagenosen bei fast 2/3 der in der Literatur beschriebenen Beobachtungen als primäre Erkrankungen vorliegen.

Tabelle 1:

Übersicht über die beobachteten Fälle mit Steroid-Myopathie

1958	Dameshek und Rubio (4), Dubois (6), Freyberg et al. (11)
1959	Duvenci et al. (2), Harman (2), Kendall und Hart (4), MacLean und Schurr (1), Neustadt (9), Perkoff et al. (7), Robinson und Robinson (1), Walton (2), Williams (3)
1960	Faivre et al. (1), Gautier et al. (4), Golding und Begg (2), Mollaret et al. (1), Serre et al. (2), Strausz und Janikovszky (2), Syme (1), Thiodet und Arroyo (1)
1961	Golding et al. (4), Hagstrom et al. (1)
1962	Byers et al. (5), Strandberg (5)
1963	Dubois (1)
1964	Thervet (1)
1965	Braun et al. (6), Coomes (7)
1966	Engel (1)
1967	Colinet (2)
1968	Afifi et al. (1)
1969	Powell (1)
1970	Haslock et al. (4), Mastaglia et al. (1), Plauchu (2)
1971	Yano (7), Yates (1)
1972	Kaiser und Hochheuser (10), Kelley (1), Mason (1)
1973	
1974	Choudhury (1), Kaiser (12), Kozuru et al. (1), Moser et al. (6)
1975	Riddoch und Morgan-Hughes (1)
1976	Askari et al. (8)
1977	MacFarlane und Rosenthal (1)

Tabelle 2:

Lichtmikroskopisch sichtbare Veränderungen am Skelettmuskel bei Steroid-Myopathie

	pathologisch	normal
Atrophie	9	7
Verminderung des Faserdurchmessers	21	6
Nekrose. Fragmentation	7	9
Verlust der Querstreifung	11	11
Kerne	34	7
Vakuolen	6	2
entzündliche Infiltrate	6	12
Binde- und Fettgewebe	10	8
Gefässe	1	12

Tabelle 2 faßt die lichtmikroskopischen Veränderungen am Skelettmuskel für 48 Fälle zusammen.
Die Muskelarchitektur war in allen Fällen erhalten. Die Veränderungen betrafen disseminiert einzelne Muskelfasern. In 3o Fällen konnte eine Atrophie der betroffenen Muskelfasern beobachtet werden; in 13 Fällen schienen die Muskelfasern unauffällig zu sein. Eine Nekrose und Fragmentation der Muskelfasern wurde 7 mal beobachtet. Ein Verlust der Querstreifung trat in 11 Fällen auf.
Eine Veränderung, die sehr häufig gesehen wurde - in 34 Fällen - ist die Vermehrung und die kettenförmige Anordnung der Kerne in den Zellen.
Entzündliche Infiltrate waren nur gering bis mäßig ausgeprägt.

Tabelle 3:

Elektronenmikroskopische Veränderungen bei Steroid-Myopathie

Autor	Jahr	Fallzahl	Basalmembran	Myofilamente	Mitochondrien	sarkoplasmat. Ret.	Kernstrukturen	T-System	Glykogen
Golding	1961	4	—	Verlust, z.T. Zerstörung von Myofilamenten	geschwollen, wahrscheinlich funktionslos	sarkoplasmatisches Retikulum zerrissen	—	—	—
Engel	1966	1	—	unauffällig	einzelne intramitochondriale Vakuolen	unauffällig	—	unauffällig	Mitochondrienansammlungen die von Glykogen umgeben sind
Afifi	1968	1	Basalmembran der Kapillaren und sarcolemmale Basalmembran verdickt	Verlust an Myofibrillen	keine Schwellung oder Degeneration	unauffällig	unauffällig	unauffällig	massive Anhäufung von Glykogen in den meisten Fasern, z.T. ersetzen sie die Myofibrillen
Mastaglia	1970	1	Basalmembran der Zelle durch feines granuläres mässig elektronendichtes Material deutlich verdickt	fokale fibrilläre Degeneration	normal in Grösse und Form	—	—	—	vermehrt nachweisbar
Moser	1974	1	normale Struktur und Dicke	vereinzelt rarefiziert	ganz vereinzelt vergrössert	deutlich dilatiert	unauffällig	vielfach erweitert	in den intermyofibrillären Räumen vermehrt

Es sind die elektronenmikroskopisch gefundenen Veränderungen zusammengefaßt, die bei 8 Patienten mit Steroid-Myopathie gefunden wurden. Der interessanteste Befund ist das vermehrte Auftreten von Glykogen in der Skelettmuskelzelle, das in 4 Fällen beobachtet werden konnte. Die anderen Befunde sind nur der unspezifische Ausdruck für eine Schädigung der Muskelfaser.

LITERATURVERZEICHNIS

AFIFI, A.K., BERGMANN, R.A. und J.C. HARVEY:
Steroid myopathy
Johns Hopkins Med J, 123, 158 - 174 (1968)

AFIFI, A.K. und R.A. BERGMANN:
Steroid myopathy. A study of the evolution of the muscle lesion in rabbits
Johns Hopkins Med J, 124, 66 - 86 (1969)

AFIFI, A.K., AL-GAILANY, A.K., SALMAN, J.M. und N.B. BAHUTH:
Nerve and muscle in steroid-induced weakness in the rabbit
Arch Phys Med Rehabil, 58, 143 - 148 (1977)

ALEXANDER, M. und D. KAMPF:
Hyperergische Bindegewebskrankheiten ("Kollagenosen")
Münch Med Wschr, 119, 1357 - 1364 (1977)

ANSARI, K.A.:
Steroids and motor nerve conduction velocity
Neurology, 2o, 396 (197o)

ANTOPOL, W.:
Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone
Proc Soc Exp Biol Med, 32, 262 - 265 (195o)

ASKARI, A., VIGNOS, P.J. und R.W. MOSKOWITZ:
Steroid myopathy in connective tissue disease
Am J Med, 61, 485 - 492 (1976)

AWAD, E.A., SWAIMAN, K.F. und F.J. KOTTKE:
Changes in the structure, innervation, electromyographic patterns and enzymes of skeletal muscle resulting from experimental treatment with triamcinolone
Arch Phys Med Rehabil, 46, 297 - 3o6 (1965)

BAKER, T., RIKER, W.F. und E.D. HALL:
Effects of a single methylprednisolone dose on a facilitatory response of mammalian motor nerve
Arch Neurol, 34, 349 - 355 (1977)

BARBHAIYA, H.C.:
Steroids and myopathy
Lancet, 1, 1161 (1964)

BECKMANN, R., JONTOFSON, R., KETELSEN, U.-P., KLOKE, W.-D. und E. FREUND-MÜLBERT:
Ultrastrukturelle Befunde bei experimenteller Cortison-Myopathie und lokalisierter Muskelschädigung nach Triamcinolon-Injektion beim Kinde
Monatsschr Kinderheilk, 118, 41o - 417 (197o)

BOLAND, E.W. und N.E. HEADLEY:
Management of rheumatoid arthritis with smaller (maintenance) doses of cortisone acetate
J A M A , 144, 365 - 372 (195o)

BRAUN, S., COSTE, F., DELBARRE, F. und M. AUREL:
Les Myopathies Iatrogènes, II-La Myopathie Des Corticoides
Rev Rhum, 32, 561 - 565 (1965 a)

BRAUN, S, AUREL, M., COSTE, F. und F. DELBARRE:
La Myopathie Des Corticoides
Sem Hop Paris, 41, 1717 - 1735 (1965 b)

BRAUND, K.G., DILLON, A.R. und R.L. MIKEAL:
Experimental investigation of glucocorticoid-induced myopathy in the dog
Exp Neurol, 68, 5o - 71 (198o)

BULLOCK, G., WHITE, A.M. und J. WORTHINGTON:
The effects of catabolic and anabolic steroids on amino acid incorporation by skeletal-muscle ribosomes
Biochem J, 1o8, 417 - 425 (1968)

BULLOCK, G.R., CARTER, E.E., ELLIOTT, P., PETERS, R.F., SIMPSON, P und A.M. WHITE:
Relative changes in the function of muscle ribosomes and mitochondria during the early phase of steroid-induced catabolism
Biochem J, 127, 881 - 892 (1972)

BYERS, R.K., BERMAN, A.B.und M.C. JOSEPH:
Steroid myopathy, Report of five cases occuring during treatment of rheumatic fever
Pediatrics, 29, 26 - 36 (1962)

CAVALCA, G.G.:
Experimentelle Myopathien nach Behandlung mit Prednisolon und Schilddrüsenpräparaten
Wien Klin Wschr, 79, 3o8 - 313 (1967)

CAVALCA, G.G. und G. PIROLLI:
Myopathies with a thyrotoxic and corticosteroid pathogenesis
Int Cong Muscle Diseases (Milano), 5o3 - 5o5 (1969)

CHOUDHURY, K.L.:
Myopathy in kashmiri adults
J Assoc Physicians India, 22, 677 - 684 (1974)

CLARK, A.F. und P.J. VIGNOS:
The role of proteases in experimental glucocorticoid myopathy
Muscle Nerve, 4, 219 - 222 (1981)

COLINET, E., DE LONGREE, C.R., DEROUX, J., LACROIX, J. und J. van HAMME:
Les myopathies des cortisoniques
Journal Belge de Rhumatologie et de Médicine Physique,
22, 131 - 14o (1967)

COOMES, E.N.:
The rate of recovery of reversible myopathies and the effects of anabolic agents in steroid myopathy
Neurology, 15, 523 - 53o (1965)

CUSHING, H.:
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)
Johns Hopkins Med J, 5o, 137 - 195 (1932)

D'AGOSTINO, A.N. und M. CHIGA:
Morphologic changes in cardiac and skeletal muscle induced by corticosteroids
Ann NY Acad Sci, 138, 73 - 81 (1966 a)

D'AGOSTINO, A.N. und M. CHIGA:
Cortisone myopathy in rabbits
Neurology, 16, 257 - 263 (1966 b)

DAMESHEK, W. und F. RUBIO:
Drug reactions
J A M A, 167, 2117 - 2118 (1958)

DARROW, D.C. und H.C. MILLER:
The production of cardiac lesions by repeated injections of desoxycorticosterone acetate
J Clin Invest, 21, 6o1 - 611 (1942)

DE GRANDIS, D., FIASCHI, A. und G. TOMELLERI:
Chronic alcoholic and corticosteroid myopathy
Lancet, 1, 1261 (1977)

DESPROGES-GOTTERON, R., ARRAMON, J.-Y., LABROUSSE, C. und R. LOUBET:
Les myopathies cortisoniques
Rhumatologie, 2o, 181 - 188 (1968)

DUBOIS, D.E. und R.R. ALMON:
Disuse atrophy of skeletal muscle is associated with an increase in number of glucocorticoid receptors
Endorinology, 1o7, 1649 - 1651 (198o)

DUBOIS, E.L.:
Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus
J A M A , 167, 159o - 1598 (1958)

DUBOIS, E.L.:
Paramethasone in the treatment of systemic lupus erythematosus
J A M A , 184, 463 - 469 (1963)

DUBOWITZ, V.:
Muscle disorders in childhood
W.B. Saunders Company Ltd London-Philadelphia-Toronto (1978)

DUVENCI, J., CHODOSH, S. und M.S. SEGAL:
Dexamethasone therapy in bronchial asthma
Ann Allergy, 17, 695 - 7oo (1959)

DYMENT, P.G.:
Local atrophy following triamcinolone injection
Pediatrics, 46, 136 - 137 (197o)

ELLIS, J.T.:
Necrosis and regeneration of skeletal muscles in
cortisone-treated rabbits
Am J Pathol, 32, 993 - 1oo7 (1956)

ENGEL, F.L., SCHILLER, S. und E.I. PENTZ:
Studies on the nature of the protein catabolic response
to adrenal cortical extract
Endocrinology, 44, 458 - 475 (1949)

ENGEL, A.G.:
Electron microscopic observations in thyrotoxic and
corticosteroid-induced myopathies
Mayo Clin Proc, 41, 785 - 796 (1966)

ERNEST, I.:
Changes in body composition after therapeutically induced remission in 12 cases of Cushing's Syndrome
Acta Endocrinol, 54, 411 - 427 (1967)

FAIVRE, G., GILGENKRANTZ, J.-M., BARRUCAND, M. und D. GILLES:
Syndrome pseudo-myopathique apparu au cours d'un traitement par la 9-alpha-fluoro-16 alpha-hydroxy-delta-hydro-cortisone (triamcinolone)
Bull Soc Med Hop Paris, 76, 731 - 736 (1960)

FALUDI, G., MILLS, L.C. und Z.W. CHAYES:
Effect of steroids on muscle
Acta Endocrinol, 45, 68 - 78 (1964)

FALUDI, G., GOTLIEB, J. und J. MEYERS:
Factors influencing the development of steroid-induced myopathies
Ann NY Acad Sci, 138, 61 - 72 (1966)

FRATI MUNARI, A.C. und S. MATINEZ-CAIRO:
Dermatomiositis en pediatría
Bol Med Hosp Infant (Mex), 35, 421 - 432 (1978)

FREUND-MÖLBERT, E.R.G., JONTOFSON, R., KETELSEN, U.-P. und R. BECKMANN:
Ultrastructural study of experimental cortisol myopathy
Int Congr Muscle Diseases (Milano), 497 - 502 (1969)

FREYBERG, R.H., BERNTSEN, C.A. und L. HELLMAN:
Further experiences with delta 1,9 alpha fluoro, 16 alpha hydrooxyhydrocortisone (triamcinolone) in treatment of patients with rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum, 1, 215 - 229 (1958)

GAUTIER, M., FIDELLE, J. und J. NOUAILLE:
Problèmes thérapeutiques posés par l'apparition d'une pseudo-myopathie due aux hormones cortico-surrénales en cas de cardite évolutive
Arch Fr Pediatr, 17, 938 - 942 (1960)

GERARD, K.W. und D.L. SCHNEIDER:
Evidence for degradation of myofibrillar proteins in lysosomes
J Biol Chem, 254, 11798 - 11805 (1979)

GLASER, G.H. und L. STARK:
Excitability in experimental myopathy
Neurology, 8, 640 - 644 (1958)

GOLDBERG, A.L. und H.M. GOODMAN:
Relationship between cortisone and muscle work in determining muscle size
J Physiol, 200, 667 - 675 (1969)

GOLDING, D.N. und T.B. BEGG:
Dexamethasone myopathy
Br Med J, 2, 1129 - 1130 (1960)

GOLDING, D.N., MURRAY, S.M., PEARCE, G.W. und M. THOMPSON:
Corticosteroid myopathy
Ann Phys Med, 6, 171 - 177 (1961)

GOLDSPINK, D.F.:
Changes in the size and protein turnover of the soleus muscle in response to immobilization or denervation
Biochem Soc Trans, 6, 1014 - 1017 (1978)

GRUENER, R. und L.Z. STERN:
Corticosteroids. Effects on muscle membrane excitability
Arch Neurol, 26, 181 - 185 (1972)

HAGSTROM, J.W.C., ROSEMAN, D.M. und J.T. ELLIS:
Debiliating muscular weakness and steroid therapy
Arch Neurol, 5, 6o - 67 (1961)

HARMAN, J.B.:
Muscular wasting and corticosteroid therapy
Lancet, 1, 887 (1959)

HART, F.D., GOLDING, J.R. und D. BURLEY:
Triamcinolone
Lancet, 2, 495 - 498 (1958)

HASLOCK, D.I., WRIGHT, V. und D.G.F. HARRIMAN:
Neuromuscular disorders in rheumatoid arthritis
Q J Med, 39, 335 - 358 (197o)

HEINER, L., TAKÁCS, Ö. und F. GUBA:
Changes in the contractile proteins of skeletal muscles induced by steroid myopathy
Acta Physiol Acad Sci Hung, 55, 51 - 55 (198o)

HENRY, P.:
Les myopathies des corticoides
Concours Med, 91, 7363 - 7366 (1969)

HOROUPIAN, D.S., KINI, K.R., WEISS, L. und R. FOLLMER:
Selective vacuolar myopathy with atrophy of type II fibers
Arch Neurol, 35, 175 - 178 (1978)

JANSSEN, W.:
Zur Morphologie und Pathogenese des Corticosteroidschadens
Frankf Zeitschr Path, 72, 462 - 472 (1963)

JOHNSON, M.A., POLGAR, J., WEIGHTMAN, D. und D. APPLETON:
Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study
J Neurol Sci, 18, 111 - 129 (1973)

KAESER, H.E. und R. KOCHER:
Iatrogene Muskelsymptome und Myopathien
Ther Umsch, 27, 387 - 393 (197o)

KAISER, H.:
Narbe nach Triamcinolon-Injektion
Dtsch Med Wochenschr, 97, 3o8 - 3o9 (1972)

KAISER, H.:
Cortison-Myopathie
Verh Dtsch Ges Rheumatol, 3, 269 - 271 (1974)

KAISER, H. und W. HOCHHEUSER:
Nil nocere! Kortikoid-Myopathie
Münch Med Wschr, 114, 269 - 278 (1972)

KELLEY, J.L.:
Acute steroid myopathy
J Indiana State Med Assoc, 65, 747 - 748 (1972)

KENDALL, P.H. und M.F. HART:
Side-effects following triamcinolone
Br Med J, 1, 682 - 685 (1959)

KETELSEN, U.-P., FREUND-MÖLBERT, E. und E. STRUCK:
Zur Pathomorphologie der Corticosteroidmyopathie
Ultrastrukturelle Veränderungen des Plasmalemms der Skelett- und Herzmuskelzelle im Vergleich zur intrazellulären Reaktion
Beitr Path, 153, 133 - 164 (1974)

KORKATCH, V.I.:
Action of corticotropin on funktional and metabolic processes in muscles (russisch)
Sechenov Physiological Journal of the USSR, 63, 852 - 857 (1977)

KOSKI, C.L., RIFENBERICK, D.H. und S.R. MAX:
Oxidative metabolism of skeletal muscle in steroid atrophy
Arch Neurol, 31, 4o7 - 41o (1974)

KOZURU, M., HIGASHI, R., TAKEUCHI, K. und K. INOUE:
Evans' syndrome associated with steroid myopathy
Jpn J Clin Hematol, 15, 968 - 975 (1974)

KRAUSE, K.-H.:
Prinzip und Anwendungsmöglichkeiten der Elektromyographie
Klinikarzt, 6, 5o5 - 512 (1977)

LANGOHR, H.D.:
Myopathien unter Medikamenteneinwirkung
Dtsch Med Wschr, 1oo, 372 - 374 (1975)

LASKOWSKI, M.B. und W.-D. DETTBARN:
The pharmacology of experimental myopathies
Ann Rev Pharmacol Toxicol, 17, 387 - 4o9 (1977)

LEEUWIN, R.S., VELDSEMA-CURRIE, R.D., VAN WILGENBURG, H. und M. OTTENHOF:
Effects of corticosteroids on neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine
Eu J Pharmacol, 69, 165 - 173 (1981)

LEFEBVRE, J., LERIQUE, J.L., CHAUMONT, P., HAMONET, C. und B. BIGOT:
Neuromyopathies cortisoniques
Rev Neurol, 117, 165 - 168 (1967)

LEHOCZKY, T.:
Triamcinolone myopathy
Lancet, 1, 994 (1959)

LETE, E., SIMON, H., BARJON, M.C. und P. PASSOUANT:
Étude électromyographique de la myopathie de la triamcinolone
Elektroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl. 22, 158 (1962)

LUTON, J.P., VALCKE, J.C., TURPIN, G., FOREST, M. und H. BRICAIRE:
Muscle et syndrome de Cushing
Ann Endocrinol, 32, 157 - 169 (1971)

MACDONALD, J.B.:
Severe myopathy after status asthmaticus
Lancet, 2, 72o (1977)

MACFARLANE, I.A. und F.D. ROSENTHAL:
Severe myopathy after status asthmaticus
Lancet, 2, 615 (1977)

MACLEAN, K. und P.H. SCHURR:
Reversible amyotrophy complicating treatment with fludrocortisone
Lancet, 1, 7o1 - 7o3 (1959)

MARBURG, O.:
Über das basophile Adenom der Hypophyse, die zerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln
Arb aus dem Wr neurol Inst, 35, 143 - 16o (1933)

MAX, S.R., MAYER, R.F. und L. VOGELSANG:
Lysosomes and disuse atrophy of skeletal muscle
Arch Biochem Biophys, 146, 227 - 232 (1971)

MAYER, K.:
Neurogene Symptome zur Frühdiagnose unerwunschter Arzneimittelwirkungen
Verh Dtsch Ges Inn Med, 82, 584 - 59o (1977)

MAYER, M., AMIN, R. und E. SHAFRIR:
Rat myofibrillar protease: enzyme properties and adaptive changes in conditions of muscle protein degradation
Arch Biochem Biophys, 161, 2o - 45 (1974 a)

MAYER, M., KAISER, N., MILHOLLAND, R.J. und F. ROSEN:
The binding of dexamethasone and triamcinolone acetonide to glucocorticoid receptors in rat skeletal muscle
J Biol Chem, 249, 5236 - 524o (1974 b)

MAYER, M., KAISER, N., MILHOLLAND, R.J. und F. ROSEN:
Cortisol binding in rat skeletal muscle
J Biol Chem, 25o, 12o7 - 1211 (1975)

MAYER, M. und F. ROSEN:
Interaction of anabolic steroids with glucocorticoid receptor sites in rat muscle cytosol
Am J Physiol, 229, 1381 - 1386 (1975)

MAYER, M., SHAFRIR, E., KAISER, N., MILHOLLAND, R.J. und F. ROSEN:
Interaction of glucocorticoid hormones with rat skeletal muscle: catabolic effects and hormone binding
Metabolism, 25, 157 - 167 (1976 a)

MAYER, M., AMIN, R., MILHOLLAND, R.J. und F. ROSEN:
Possible significance of myofibrillar protease in muscle catabolism
Enzyme activity in dystrophic, tumor-bearing, and glucocorticoid-treated animals
Exp Mol Pathol, 25, 9 - 19 (1976 b)

MAYER, M. und E. SHAFRIR:
Skeletal muscle protease and glucocorticoid hormone receptors in muscle wasting conditions and muscular dystrophy
Isr J Med Sci, 13, 139 - 146 (1977)

McCARTY, K.S., jr. und K.S. McCARTY, sr.:
Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation
Am J Pathol, 86, 7o5 - 744 (1977)

McGRATH, J.A. und D.F. GOLDSPINK:
The effects of cortisone treatment on the protein turnover of the soleus muscle after immobilization
Biochem Soc Trans, 6, 1017 - 1019 (1978)

McLAUGHLIN, J. und H.B. BOSMANN:
Regulation of increased acid proteinase in denervated skeletal muscle
Exp Neurol, 50, 276 - 282 (1976)

McMAHON, F.G. und E.S. GORDON:
Side-effects noted in treatment with methylprednisolone (medrol)
J A M A , 168, 1208 - 1213 (1958)

MASON, D.A.:
Steroid-induced myopathy and diabetes
Oral Surg, 33, 533 - 536 (1972)

MASTAGLIA, F.L., McCOLLUM, J.P.K., LARSON, P.F. und P. HUDGSON:
Steroid myopathy complicating McArdles disease
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 33, 111 - 120 (1970)

METHENY, J.A.:
Dermatomyositis a vocal and swallowing disease entity
Laryngoscope, 88, 147 - 161 (1978)

MILLWARD, D.J., GARLICK, P.J., Nnanyelugo, D.O. und J.C. WATERLOW:
The relative importance of muscle protein synthesis and breakdown in the regultion of muscle mass
Biochem J, 156, 185 - 188 (1976)

MOLLARET, P., GOULON, M., LISSAC, J., MARGAIRAZ, A. und A. KOCHNEVIS:
Un cas de polymyosite survenu au cours d'un traitement par triamcinolone chez un malade atteint de rhumatisme psoriäsique
Bull Soc Med Hop Paris, 76, 796 - 802 (1960)

MORTIER, W.:
Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen im Kindesalter. Bedeutung elektromyographischer und histologisch-enzymhistochemischer Untersuchungen.
Habil.-Schr., Düsseldorf 1971

MOSER, H., FIECHTER, R., LUDIN, H.P. und F. JERUSALEM:
Die Steroidmyopathie im Kindesalter
Z Kinderheilk, 118, 177 - 196 (1974)

MÖLLER, R. und E. KUGELBERG:
Myopathy in Cushing's Syndrome
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 22, 314 - 319 (1959)

NEUSTADT, D.H.:
Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis
J A M A , 17o, 1253 - 126o (1959)

OZAWA, H. und R. MIURA:
Effect of repeated administration of glucocorticoid on the glycogen level of mouse muscle
Folia Pharmacol Jap, 74, 353 - 359 (1978)

PETER, J.B., VERHAAG, D.A. und M. WORSFOLD:
Studies of steroid myopathy
Biochem Pharmacol, 19, 1627 - 1636 (197o)

PERKOFF, G.T., SILBER, R., TYLER, F.H., CARTWRIGHT, G.E. und M.M. WINTROBE:
Studies in disorders of muscle
XII. Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17-hydrooxycorticosteroids
Amer J Med, 26, 891 - 898 (1959)

PLAUCHU, M., TOMMASI, M., BADY, B., CHAPUY, H., POUSSET, G. und J. ROLLET:
Les myopathies des corticoides
Lyon Méd, 223, 565 - 57o (197o)

PLEASURE, D.E., WALSH, G.O. und W.K. ENGEL:
Atrophy of skeletal muscle in patients with Cushing's syndrome
Arch Neurol, 22, 118 - 125 (197o)

PLOTZ, C.M., KNOWLTON, A.I. und C. RAGAN:
The natural history of Cushing's Syndrome
Amer J Med, 13, 597 - 614 (1952)

PONGRATZ, D.:
Glukokortikoidinduzierte Myopathien
Dtsch Ärztebl, 78, 1458 - 1462 (1981)

POWELL, J.R.:
Steroid and hyperkalemic myopathy after corticosteroids
for ulcerative colitis
Am J Gastroenterol, 52, 425 - 432 (1969)

PRABHU, V.G. und Y.T. OESTER:
Electromyographic studies of skeletal muscle of rat
given cortisone
Arch Neurol, 24, 253 - 258 (1971)

QUAADE, F.:
Glucocorticoids in liver diseases
Acta Med Scand, Suppl. 5oo, 49 - 54 (1969)

RAGAN, C.:
Corticotropin, cortisone and related steroids in clinical
medicine: practical considerations
Bull NY Acad Med, 29, 355 - 376 (1953)

RIDDOCH, D. und J.A. MORGAN-HUGHES:
Prognosis in adult polymyositis
J Neurol Sci, 26, 71 - 8o (1975)

RIMSZA, M.E.:
Complications of corticosteroid therapy
Am J Dis Chilc, 132 8o6 - 81o (1978)

ROBINSON, C.E. und H.S. ROBINSON:
Triamcinolone in rheumatoid arthritis
Can Med Assoc J, 8o, 245 - 247 (1959)

SCHMALBRUCH, H.:
Entwicklung, Untergang und Regeneration von Skelettmuskelfasern
Dtsch Med Wschr, 1o5, 614 - 617 (198o)

SERRATRICE, G., ROUX, H., AQUARON, R. und A.M. RECORDIER:
Serum and muscle activities (glycolytic and transferase)
in human cortisone myopathies
Int Congr Muscle Diseases (Milano), 489 - 496 (1969)

SERRE, H., SIMON, L., BARJON, M.C. und C. MION:
Complications musculaires de la triamcinolone
Rev Rhum, 27, 577 - 58o (196o)

SHEAHAN, M.G. und P.J. VIGNOS:
Experimental corticosteroid myopathy
Arthritis Rheum, 12, 491 - 497 (1969)

SHOJI, S.:
Experimental study of steroid myopathy
Adv Neurol Sciences, 19, 157 - 167 (1975)

SHOJI, S.:
Steroid myopathy: biochemical investigations of the pathogenesis
Adv Neurol Sciences, 2o, 98 - 1o8 (1976)

SHOJI, A., TAGAKI, A., SUGITA, H. und Y. TOYOKURA:
Dysfunction of sarcoplasmic reticulum in rabbit and human
steroid myopathy
Exp Neurol, 51, 3o4 - 3o9 (1976)

SHOJI, S. und R.J.T. PENNINGTON:
The effect of cortisone on protein breakdown and synthesis in rat skeletal muscle
Mol Cell Endocrinol, 6, 159 - 169 (1977)

SMITH, B.:
Histological and histochemical changes in the muscles of rabbits given the corticosteroid triamcinolone
Neurology, 14, 857 - 863 (1964)

SNOCHOWSKI, M., DAHLBERG, E. und J.-A. GUSTAFSSON:
Characterzation and quantification of the androgen and glucocorticoid receptors in cytosol from rat skeletal muscle
Eur J Biochem, 111, 6o3 - 616 (198o)

SPRAGUE, R.G., POWER, M.H., MASON, H.L., ALBERT, A., MATHIESON, D.R., HENCH, P.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.H. und H.F. POLLEY:
Observations of the physiologic effects of cortisone an ACTH in man
Arch Intern Med, 85, 199 - 258 (195o)

STEFFEY, J.M.:
Subcutaneous atrophy following intramuscular administration of triamcinolone acetonide
Am J Dis Child, 126, 561 - 562 (1973)

STERN, L.Z., GRUENER, R., KIRKPATRICK, J.B. und P. NEMETH:
The fine structure of cortisone-induced myopathy
Exp Neurol, 36, 53o - 538 (1972)

STERN, L.Z., GRUENER, R. und P. AMUNDSEN:
Diphenylhydantoin for steroid-induced muscle weakness
J A M A , 223, 1287 - 1288 (1973)

STERN, L.Z. und L.K. HANNAPEL:
The muscle spindle in cortisone-induced muscular atrophy
Exp Neurol, 4o, 484 - 49o (1973)

STRANDBERG, B.:
The frequency of myopathy in patients with rheumatoid arthritis treated with triamcinolone
Acta Rheum Scand, 8, 31 - 44 (1962)

STRAUSZ, I. und B. JANIKOVSZKY:
Corticosteroid-Myopathia
Orv Hetil, 1o1, 946 - 948 (196o)

SYME, J.R.:
Muscle wasting complicating treatment with dexamethasone
Med I Aust, 47, 42o - 421 (196o)

THERVET, F.:
Utilisation en pêdiatrie d'un nouveau cortico-stéroide de synthèse: la paramêtasone
Pediatrie, 19, 347 - 351 (1964)

THIODET, J. und H. ARROYO:
Un cas de syndrome myopathique transitoire déclenché par les corticostéroides
Bull Soc Med Hop Paris, 76, 736 - 741 (196o)

THOMAS, P.K.:
Myopathy
Br Med J, 1, 413 - 415 (197o)

TICE, L.W. und A.G. ENGEL:
The effects of glucocorticoids on red and white muscles in the rat
Am J Pathol, 5o, 311 - 333 (1967)

TUNCBAY, T.O., KETEL, W.B. und B. BOSHES:
Cortisone effects on myoneuronal junction
Neurology, 15, 314 - 32o (1965)

TURIAF, J., BATTESTI, J.-P., BASSET, G., GEORGES, R. und Y. JEANJEAN:
Aspects et prophylaxie des complications majeures de la cortisonothérapie au long cours de l'asthme a dyspnée continue
Poumon, 19, 1219 - 1239 (1963)

VIGNOS, P.J. und R. GREENE:
Oxidative respiration of skeletal muscle in experimental corticosteroid myopathy
J Lab Clin Med, 81, 365 - 378 (1973)

WALSH, G., DEVIVO, D. und W. OLSON:
Histochemical and ultrastructural changes in rat muscle
Arch Neurol, 24, 83 - 93 (1971)

WALTON, C.H.A.:
Clinical experience with dexamethasone
Can Med Assoc J, 81, 724 - 726 (1959)

WILLIAMS, R.S.:
Triamcinolone myopathy
Lancet, 1, 698 - 7o1 (1959)

WILLIAMS, G.T.:
A comparative evaluation of newer corticosteroids in the treatment of rheumatoid arthritis
South Med J, 52, 267 - 273 (1959)

YANO, H.:
Muscular involvement in Cushing's disease and steroid myopathy:
I. Clinical study
Clin Neurol (Tokyo), 11, 43o - 435 (1971 a)

YANO, H.:
Muscular involvement in steroid myopathy:
II. Experimental study
Clin Neurol (Tokyo), 11, 436 - 442 (1971 b)

YASOGAWA, N., SANADA, Y. und K. KATUNUMA:
Susceptibilities of various myofibrillar proteins to muscle serine protease
J Biochem, 83, 1355 - 136o (1978)

YATES, D.A.H.:
Steroid myopathy
Rheumatol Phys Med, 11, 28 - 33 (1971)

ZIERLER, K.L., FOLK, B.P., MAGLADERY, J.W. und J.L. LILIENTHAL:
On creatinuria in man. The roles of the renal tubule and of muscle mass
Bull Johns Hopkins Hosp, 85, 37o - 395 (1949)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. W. Mortier danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und sein stetes Interesse an ihrem Fortgang.

Herrn Prof. Dr. K.V. Toyka danke ich für die Obernahme des Korreferats.

Frau Piepenbrock und Frau Bentele sei hier gedankt für ihre technische Hilfe bei der Gestaltung und Ausführung der Tabellen und Abbildungen.

L E B E N S L A U F

Am 22.4.1955 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Norbert Zocholl und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Kamin, in Dinslaken geboren.
Meine Kindheit verbrachte ich bei meinen Eltern.

Von 1961 bis 1962 besuchte ich die Overbergschule in Dinslaken, danach bis 1965 die katholische Volksschule in der Dinslaken benachbarten Gemeinde Voerde.
1965 wechselte ich auf den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Städtischen Gymnasiums Dinslaken, später auf das Otto-Hahn-Gymnasium. Dort bestand ich 1973 die Reifeprüfung.

Von 1973 bis 1974 studierte ich Physik an der Ruhr-Universität in Bochum.

1974 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf auf, das ich 1980 mit der ärztlichen Prüfung abschloß.

Seit Januar 1981 arbeite ich als naturwissenschaftlicher Assistent im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen